

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 11 763.6

Anmeldetag: 18. März 2003

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von 2-Cyan-3-
hydroxy-N-(phenyl)but-2-enamiden

IPC: C 07 C 253/30

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 09. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Schutz

Verfahren zur Herstellung von 2-Cyan-3-hydroxy-N-(phenyl)but-2-enamiden

5

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Cyan-3-hydroxy-N-(phenyl)but-2-enamiden aus 2-Cyan-N-(phenyl)acetamid, insbesondere die Herstellung von 2-Cyan-3-hydroxy-N-[(4-trifluormethyl)-phenyl]but-2-enamid aus 2-Cyan-N-(4-trifluormethyl-phenyl)acetamid.

10

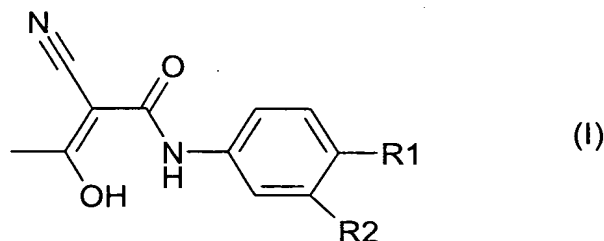
Die Verbindung 2-Cyan-3-hydroxy-N-[(4-trifluormethyl)phenyl]but-2-enamid ist bekannt (US 5,679,709). Verfahren zur Herstellung der 2-Cyan-3-hydroxy-N-[(4-trifluormethyl)phenyl]but-2-enamid werden beispielsweise in US 5,519,042 oder US 5,700,822 beschrieben. Nachteile der bekannten Verfahren sind eine geringe Ausbeute und eine geringe Reinheit.

15

Es wurde nun gefunden, dass sich 2-Cyan-3-hydroxy-N-[phenyl]but-2-enamide aus 2-Cyan-N-(phenyl)acetamid in Anwesenheit von Essigsäureanhydrid und Natriumhydroxid herstellen lassen.

20

Die Erfindung betrifft daher ein Verfahren zur Gewinnung der Verbindung der Formel I



wobei

25

R1 für

- a) $-\text{CF}_3$,
- b) $-\text{O}-\text{CF}_3$,
- c) $-\text{S}-\text{CF}_3$,
- d) $-\text{OH}$,
- e) $-\text{NO}_2$,
- f) Halogen,
- g) Benzyl,

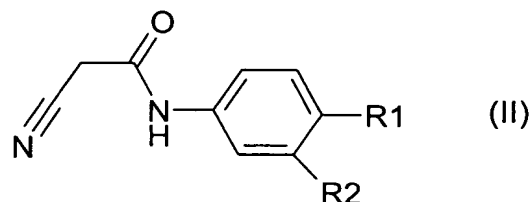
30

- h) Phenyl,
- i) -O-Phenyl,
- k) -CN,
- l) -O-Phenyl, ein oder mehrfach substituiert mit
 - 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 - 2) Halogen,
 - 3) $-O-CF_3$ oder
 - 4) $-O-CH_3$, steht, und

R2 für

- a) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- b) Halogen oder
- c) ein Wasserstoffatom steht,

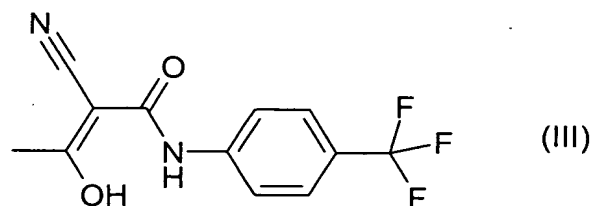
das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel II,



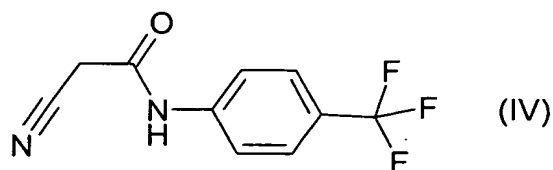
worin R1 und R2 wie oben definiert sind,

in Anwesenheit von anorganischen Basen, Essigsäureanhydrid und einem weiteren Lösungsmittel umsetzt und anschließend die gebildete Verbindung der Formel I isoliert.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Gewinnung der Verbindung der Formel III



das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel IV



in Anwesenheit von Wasser, Natriumhydroxid, Essigsäureanhydrid und einem weiteren Lösungsmittel umsetzt und anschließend die gebildete Verbindung der Formel III isoliert.

5

Bei der Herstellung der Verbindung der Formel I geht man so vor, dass zunächst die Verbindung der Formel II oder (2-Cyan-N-(4-trifluormethyl-phenyl)acetamid) in einem Lösungsmittel vorgelegt wird und die erhaltene Lösung oder Suspension abgekühlt wird. Danach erfolgt die Zugabe von wässrigen Natriumhydroxid und Essigsäureanhydrid und das erhaltene

10 Reaktionsgemisch wird unter Kühlung gerührt oder geschüttelt.

Nach einer entsprechenden Reaktionszeit wird die Verbindung der Formel I mit einer Säure ausgefällt. Die Isolierung der Verbindung der Formel I erfolgt beispielsweise durch Kristallisation oder Extraktion z.B mit Ethylacetat oder Toluol. Die Kristallisation wird durch Kühlen der

15 Suspension oder weiteren Verdampfen der Lösemittel gefördert.

Unter dem Begriff „weiteren Lösungsmittel“ werden beispielsweise Wasser, organische Lösungsmittel beispielsweise:

ketonische Lösungsmittel wie Aceton, Methylethylketon oder Methylisobutylketon;

20 halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan;

Alkohole wie Ethanol, Isopropanol oder n-Butanol;

Ether wie Diisopropylether, Diethoxymethan oder Diethylenglykoldimethylether;

Kohlenwasserstoffen wie Toluol;

Ester wie Ethylacetat;

25 aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidinon oder

Mischungen der genannten Lösungsmittel verstanden, oder

Phasentransferkatalysatoren wie Quaternäre Ammonium- oder Phosphoniumsalze,

beispielsweise Dimethylditetradecylammoniumbromid, Benzyl-triethyl-ammonium-chlorid,

30 Aliquot 336, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, oder Tetrabutylphosphoniumchlorid;

Cronenether oder Cryptanden wie 18-Krone-6 oder Cryptand 222 [= 4,7,13,16,21,24-HEXA-OXA-1,10-DIAZABICYCLO-(8.8.8)HEXACOSANE]; oder

Polyethylenglykole zum Einsatz kommen können, was besonders bei wenig wasser-mischbaren Lösemitteln wie Toluol von Vorteil ist.

35

Unter dem Begriff „anorganische Basen“ versteht man Alkalihydroxide beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Ätznatron in fester Form oder in Form von Laugen unterschiedlicher Konzentration, Alkalihydride und Erdalkalihydride, z.B. Natriumhydrid, Calciumhydrid; Amide z.B. Natriumamid; Alkoholate z.B. Natriummethylat, Kalium-*tert.*-butylat, Metallorganische Verbindungen z.B. n-Butyllithium; oder Amine z.B. Diethylisopropylamin oder Mischungen der genannten anorganische Basen verstanden. Das in der Lauge vorhandene Wasser geht dann bei der Bereitung der Reaktionsmischung in die Berechnung mit ein.

Unter dem Begriff „Halogen“ werden Fluor, Chlor, Brom und Jod verstanden. Unter dem Begriff „-(C₁-C₄)-Alkyl“ werden Kohlenwasserstoffreste wie Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl oder Iso-Butyl verstanden.

Geeignete Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure oder Mischungen der Säuren.

Vorzugsweise verwendet man für die erfindungsgemäße Reaktion auf 100 Mol der Verbindung der Formel II oder IV 150 Mol bis 300 Mol Essigsäureanhydrid und 100 Mol bis 550 Mol Natriumhydroxid.

Die verwendete Menge an weiteren Lösungsmittel beträgt im allgemeinen von 3 kg bis 11 kg pro kg der Verbindung der Formeln II oder IV, bevorzugt von 4 kg bis 6 kg.

Die Reaktionszeit liegt im allgemeinen zwischen wenigen Minuten und 24 Stunden, bevorzugt bei 1 bis 3 Stunden je nach Zusammensetzung des Gemisches und des gewählten Temperaturbereiches.

Die Reaktionstemperatur beträgt von -5 °C bis 50 °C, bevorzugt von 0 °C bis 30 °C, insbesondere 10 °C.

Der Restgehalt am Ausgangssubstrat der Verbindung der Formel II oder 2-Cyan-N-(4-trifluormethyl-phenyl)acetamid konnte im isolierten 2-Cyan-3-hydroxy-N-[(4-trifluormethyl)-phenyl]but-2-enamid unter ein Gehalt von 0,5 % verringert werden.

Die Ausgangssubstanz für die erfindungsgemäße Reaktion ist nach literaturbekannten Verfahren herstellbar, beispielsweise DE 1 900 947.

Das Verfahrensprodukt ist biologisch aktiv und eignet sich beispielsweise zur Behandlung von rheumatoider Arthritis oder Multipler Sklerose.

Vorteilhaft sind im erfindungsgemäßen Verfahren die sehr kurzen Reaktionszeiten, der Wegfall von zusätzlichen Reinigungsschritten, die hohen Ausbeuten und die hohe Reinheit des hergestellten Produkts. Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die im wesentlichen vollständige Umsetzung zur Verbindung der Formel I oder 2-Cyan-3-hydroxy-N-[(4-trifluormethyl)-phenyl]but-2-enamid und ein Gesamtnebenproduktgehalt von weniger als 1 %.

Beispiel 1

Herstellung von 2-Cyan-3-hydroxy-N-[(4-trifluormethyl)-phenyl]but-2-enamid

In einen Teflonreaktor mit Fritte wurden 2,5 g 2-Cyano-N-(4-trifluormethyl-phenyl)acetamid und 0,127 g Dimethylditetradecylammoniumbromid eingewogen. Der Reaktor wurde mit Argon überlagert und mit 15 ml Diethoxymethan befüllt. Die Schüttelung wurde angestellt und es wurde auf 15 °C gekühlt. Es wurden 1,73 ml wässrige, 50 %ige NaOH manuell zugegeben und innerhalb von 5 bis 20 min wurden insgesamt 2,12 ml Essigsäureanhydrid zudosiert. Danach erfolgte mehrfache eine HPLC-Kontrolle der Reaktionsmischung. Die Suspension wurde nach der Essigsäureanhydrid-Zugabe noch 8,5 Stunden (h) geschüttelt.

Danach wurde der Reaktor auf 5 °C abgekühlt. Innerhalb von 10 (Minuten) min wurden je 3,20 ml Wasser und 2,90 ml HCl, 37 % zugegeben, wobei die Reaktorinnentemperatur auf 5 °C gehalten wurde. Bei dieser Temperatur wurde 1 h geschüttelt. Im Anschluß wurden in jeden Reaktor 13,0 ml Wasser dosiert, auf 10 °C erwärmt und 1 h geschüttelt. Die weiße Suspension wurden mit Argon abgedrückt. Die zurückgebliebenen Feststoffe wurden 3 mal mit je 15,0 ml Wasser gewaschen, bei 45 °C und 150 mbar bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, ausgewogen und per HPLC analysiert.

HPLC Methode für 2-Cyan-3-hydroxy-N-[(4-trifluormethyl)-phenyl]but-2-enamid

Prüftechnik:

Flüssigchromatographie (Ph.Eur.)

Gerät:


Flüssigchromatograph:

Waters Alliance Separations Module 2690

Säule:	Material:	Edelstahl
	Länge:	100 mm
	Innerer Durchmesser:	4,6 mm

5 Stationäre Phase: Waters Symmetry-C18
Korngröße 3,5 µm

Mobile Phase :	Acetonitril:	350 mL
	Wasser:	650 mL
10	Triethylamin:	5 mL
	mit H ₃ PO ₄ 85 % auf pH 6,0 einstellen	

 Injektionsvolumen: 10 µL

15 Probengeber Temperatur: 12 °C

Säulentemperatur: 20 °C

Fluß: 0,8 mL/min

20

Laufzeit: 45 min

Detektion: UV/Vis, 210 nm

Standardlösung: 14,0 mg Referenzstandard werden in 2 mL
Acetonitril beschallt und auf 20 mL aufgefüllt.

25

Prüflösung: 12,5 mg Substanz werden mit Acetonitril R zu
25 mL gelöst.

30

Retentionszeiten (min):	absolut	relativ
-------------------------	---------	---------

2-Cyan-3-hydroxy-N-[(4-trifluormethyl)-
phenyl]but-2-enamid:

6,4 ± 10% 1,0

35 2-Cyan-N-(4-trifluormethyl-phenyl)acetamid:

12,8 ± 10% 2,0 ± 10%

4-Trifluormethylanilin:

14,1 ± 10% 2,2 ± 10%

Berechnung:

$$\frac{FN \cdot 100}{\sum F} = \% \text{ Nebenprodukt}$$

FN = Peakfläche des jeweiligen Nebenproduktes im Chromatogramm der Prüflösung

5 $\sum F$ = Summe aller Peakflächen im Chromatogramm der Prüflösung außer des Einspritzpeaks

Beispiele 2 bis 7

10 Analog zu Beispiel 1 wurden die Versuche in Tabelle 1 durchgeführt.

Tabelle. 1: Verschiedene Lösungsmittelgemische

Beispiel	PTC ⁽¹⁾	Lösemittel	Volumen [ml]	Moläquivalente PTC	Ausbeute [% der Theorie]
2	Dimethyl-ditetradecyl-ammonium-bromid	Toluol	30	0,1	48,3
3	Dimethyl-ditetradecyl-ammonium-bromid	Toluol	30	0,05	53,6
4	Dimethyl-ditetradecyl-ammonium-bromid	Diethoxy-methan	25	0,1	65,4
5	Benzyl-triethyl-ammonium-chlorid	Diethoxy-methan	30	0,05	73,7
6	Dimethyl-ditetradecyl-ammonium-bromid	Diethoxy-methan	30	0,05	79,4
7	Benzyl-triethyl-ammonium-chlorid	Diethoxy-methan	15	0,1	77,8

(1) PTC bedeutet Phasen-Transfer-Katalysator

15

Beispiel 8:

In einen Teflonreaktor mit Fritte wurden 2,5 g 2-Cyan-N-(4-trifluormethyl-phenyl)acetamid und 15 ml Aceton gefüllt. Die Schüttelung wurde angestellt und auf 15 °C gekühlt. Es wurden 1,73 ml wässrige, 50 %ige NaOH manuell zugegeben und innerhalb von 5 bis 20 min wurden 2,12 ml Essigsäureanhydrid zudosiert, dabei erfolgte mehrfache Probennahme und HPLC-Kontrolle. Die Suspension wurde nach der Essigsäureanhydrid-Zugabe noch 8,5 h geschüttelt und auf 5°C gekühlt. Innerhalb von 10 min wurden je 3,20 ml Wasser und 2,90 ml HCl, 37 % zugegeben, wobei die Reaktorinnentemperatur auf 5 °C gehalten wurde. Bei dieser Temperatur wurde 1 h geschüttelt. Im Anschluß wurden 13,0 ml Wasser zudosiert, auf 10 °C erwärmt und 1 h geschüttelt. Die weißen Suspensionen wurden mit Argon abgedrückt. Die zurückgebliebenen

25


Feststoffe wurden 3 mal mit je 15,0 ml E-Wasser gewaschen, bei 45 °C und 150 mbar bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, ausgewogen und per HPLC analysiert.

Ausbeute 2,76 g (92% der Theorie, HPLC Reinheit 98,3)

5 Beispiel 9:


In einen 200 ml Vierhalskolben wurden 9,1 g 2-Cyan-N-(4-trifluormethyl-phenyl)acetamid eingewogen und dann durch Zugabe von 49 ml Methylisobutylketon suspendiert (leicht gelbe dünne Suspension), das anschließend auf 10°C abgekühlt wurde. Bei dieser Temperatur wurden 17,8 ml 33%ige NaOH direkt aus dem Meßzylinder zugegeben. Dabei stieg die Temperatur auf 12

10 °C an und es entstand eine schwer rührbare cremefarbige Suspension. Diese wurde 10 min kräftig gerührt. Danach werden innerhalb von 1 h und 20 min 9,7 ml Essigsäureanhydrid bei 7 bis 12 °C zugetropft. Hierbei ging die zähflüssige Suspension in eine schwach trübe orange

 Lösung über, aus der nach 50 min Zutropfen (etwa 7 ml zugetropft) ein Feststoff auskristallisierte, wodurch ein spontaner Temperaturanstieg zu beobachten war (Maximum

15 mehr als 12 °C). Nach Probennahme und HPLC-Analyse zeigten sich dabei noch etwa 1,29 Fl.-% der Ausgangssubstanz 2-Cyan-N-(4-trifluormethyl-phenyl)acetamid in der Reaktionsmischung. Das Zutropfen wurde nicht unterbrochen. Am Ende des Zutropfens nach 1 h und 20 min wurde nach HPLC-Analyse der vollständiger Umsatz erreicht (etwa 0,13 Fl.-% von 2-Cyan-N-(4-trifluor-

20 Es wurde 50 min weiter gerührt und dabei auf 3 bis 5°C abgekühlt. Dann wurden bei dieser Temperatur 11,5 ml Wasser innerhalb von 10 min zugetropft, das Gemisch hatte einen pH-Wert von 7,1. Im Anschluss wurden 16 ml 37%ige HCl innerhalb von 1 h zugetropft, so dass bei gleichbleibender Temperatur ein pH-Wert von 1,1 erreicht wurde. Nach weiteren Rühren für 25 min war der pH-Wert noch immer bei 1,1 (cremefarbige, nicht homogene rührbare Suspension,

 bereits nach etwa 7 ml HCl). Innerhalb der nächsten 20 min wurden 47,5 ml Wasser zugetropft, wobei die Temperatur auf 10 °C anstieg. Der pH stieg auf 1,7. Anschließend wurde 40 min nachgerührt. Danach wurde die Suspension abgesaugt und der Rückstand mit 5 mal 30 ml Wasser Chlorid-frei gewaschen. Man erhielt einen cremefarbenen Feststoff, der bei 40 °C unter verminderten Druck getrocknet wurde. Ausbeute: 9,8 g (91% der Theorie, HPLC

30 Reinheit 99,0)

Analog zu den Beispielen 8 und 9 wurden die Reaktionen gemäß der Tabelle 2 durchgeführt.

Tabelle 2

Beispiel	Lösungsmittel	Äquivalente Essigsäure- anhydrid	Äquivalente NaOH	Ausbeute [% der Theorie]	Produkt (HPLC- Reinheit)
10	n-Butanol	1,5	2,25	47	66,7
11	i-Propanol	1,5	2,25	63	69,3
12	Aceton	1,5	2,25	92	98,3
13	Methyl-isobutylketon	1,5	2,25	74	93,8
14	Methyl-isobutylketon	1,5	2,26*	54	84,1
15	Methyl-isobutylketon	2,5	5,00**	91	99,0
16	N-Methylpyrrolidon	1,5	2,26	58	66,5

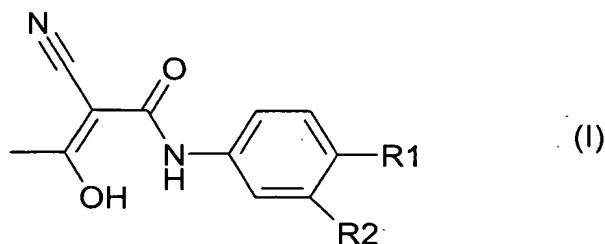


*

30%ige NaOH ** 33%ige NaOH



1. Verfahren zur Gewinnung der Verbindung der Formel I



wobei

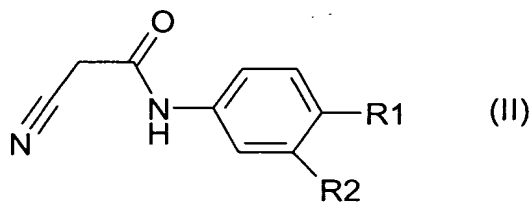
R1 für

- a) $-\text{CF}_3$,
- b) $-\text{O}-\text{CF}_3$,
- c) $-\text{S}-\text{CF}_3$,
- d) $-\text{OH}$,
- e) $-\text{NO}_2$,
- f) Halogen,
- g) Benzyl,
- h) Phenyl,
- i) $-\text{O}$ -Phenyl,
- k) $-\text{CN}$,
- l) $-\text{O}$ -Phenyl, ein oder mehrfach substituiert mit
 - 1) (C_1-C_4) -Alkyl,
 - 2) Halogen,
 - 3) $\text{O}-\text{CF}_3$ oder
 - 4) $-\text{O}-\text{CH}_3$, steht, und

R2 für

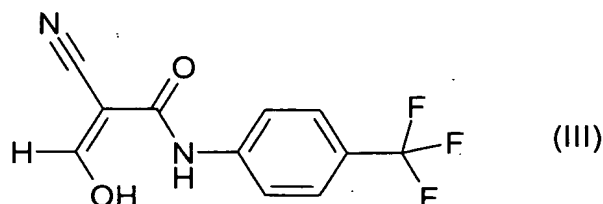
- a) (C_1-C_4) -Alkyl,
- b) Halogen oder
- c) Wasserstoffatom steht,

das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel II,

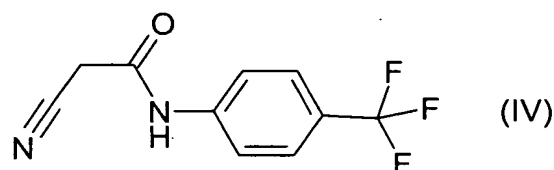


worin R1 und R2 wie oben definiert sind,
in Anwesenheit von anorganischen Basen, Essigsäureanhydrid und einem weiteren Lösungsmittel umsetzt und anschließend die gebildete Verbindung der Formel I isoliert.

- 5 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel III



aus einer Verbindung der Formel IV



herstellt und anschließend die gebildete Verbindung der Formel III isoliert.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als anorganische Basen Alkalihydroxide wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid; Ätznatron in fester Form oder in Form von Laugen, Alkalihydride und Erdalkalihydride wie Natriumhydrid oder Calciumhydrid; Amide wie Natriumamid; Alkoholate wie Natriummethylat oder Kalium-*tert.*-butylat, metallorganische Verbindungen wie *n*-Butyllithium; oder Amine wie Diethylisopropylamin einsetzt.

4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als weiteres Lösungsmittel Wasser, ketonische Lösungsmittel wie Aceton, Methylethylketon, Diethoxymethan oder Methylisobutylketon; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan; Alkohole wie Ethanol, Isopropanol oder *n*-Butanol; Ether wie Diisopropylether, Diethoxymethan oder Diethylenglykoldimethylether; Kohlenwasserstoffen wie Toluol; Ester wie Ethylacetat;

aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidinon oder Mischungen der genannten Lösungsmittel einsetzt, oder Phasentransferkatalysatoren wie Quaternäre Ammonium oder Phosphoniumsalze, beispielsweise Dimethylditetradecylammoniumbromid, Benzyl-triethyl-ammoniumchlorid, Alliquot 336, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, oder Tetrabutylphosphoniumchlorid; Cronenether oder Cryptanden wie 18-Krone-6 oder Cryptand 222 [= 4,7,13,16,21,24-HEXAOXA-1,10-DIAZABICYCLO-(8.8.8)HEXACOSANE]; oder Polyethylenglykole einsetzt

10

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formeln I oder III mit einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure oder Mischungen der Säuren ausfällt.

15

6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man auf 100 Mol der Verbindung der Formeln II oder IV von 150 Mol bis 300 Mol Essigsäureanhydrid und von 100 Mol bis 550 Mol Natriumhydroxid einsetzt.

20

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man das weitere Lösungsmittel in einer Menge von 3 kg bis 11 kg bezogen auf 1 kg der Verbindung der Formeln II oder IV, bevorzugt von 4 kg bis 6 kg, einsetzt.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionstemperatur von -5°C bis 50°C , bevorzugt von 0°C bis 30°C , insbesondere 10°C , beträgt.

Zusammenfassung:

DEAV2003/0022

Verfahren zur Herstellung von 2-Cyan-3-hydroxy-N-(phenyl)but-2-enamiden

5

Es wird ein Verfahren zur Gewinnung von -Cyan-3-hydroxy-N-(phenyl)but-2-enamid beschrieben, wobei ein phenyl-substituiertes 2-Cyan-N-(phenyl)acetamid in Gegenwart von Natriumhydroxid, Essigsäureanhydrid und einem weiteren Lösungsmittel umgesetzt wird und das entstandene 2-Cyan-3-hydroxy-N-(phenyl-derivat)but-2-enamid durch Ansäuern kristallisiert wird.

10